

Le syndrome de l'apnée obstructive du sommeil et accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCI)

E A.N. Zitouni, H. Mahmoudi, N. Henni, N. Oumnia.

Service de Médecine Interne, EHS SALIM ZEMIRLI

RÉSUMÉS

Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCI) constitue un véritable problème de santé publique, les stratégies de prévention de cette pathologie repose sur la réduction et le traitement de ces facteurs de risques, parmi eux émerge le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS). La notion de lien de causalité s'est confirmée ces dernières années sur des données épidémiologiques, expérimentales et thérapeutiques. La prévalence dans la population générale et l'impact sur la genèse et l'évolution des accidents vasculaires cérébraux doivent inciter à diagnostiquer et à traiter précocement les troubles respiratoires du sommeil et si possible à les prévenir.

Mots clés : SAOS, AVCI, Pression continue positive (PPC)

Ischemic cerebrovascular accidents (AVCI) constitute a real public health problem, the strategies for the prevention of this pathology are based on the reduction and treatment of these risk factors, among them emerges the obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). The notion of a causal link has been confirmed in recent years on epidemiological, experimental, and therapeutic data. The prevalence in the general population and the impact on the genesis and development of cerebrovascular accidents should encourage the early diagnosis and treatment of sleep-disordered breathing and, if possible, their prevention.

Key words: Obstructive sleep apnoea, stroke, continuous positive airway pressure

INTRODUCTION

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est la seconde cause de décès dans le monde, et aussi la 1ère cause d'invalidité dans les pays développés et à économie émergente (1,2).

Au Etats Unis, elle constitue la 3ème cause de décès après les cardiopathies ischémiques et les cancers. Elle est approximativement estimée à 60.000 cas/ans (3).

A côté d'un risque immédiat de décès, le patient atteint d'accident vasculaire cérébral en court un risque de séquelles qui peuvent être tragiques par leurs conséquences physiques et neuropsychologiques. Après un premier infarctus cérébral, le risque de récurrence est important, 10% la première année et 20 à 30% dans les 5 ans (4). Donc le pronostic à long terme est grevé de risque de récurrence d'accident vasculaire cérébral et de surmortalité ce qui suggère d'accentuer les mesures de prévention primaire et secondaire (5).

Par ailleurs l'AVC et Selon l'OMS la définition de l'AVC est un déficit neurologique focal ou parfois global durant plus de 24h, pouvant conduire à la mort, sans autre cause apparente qu'une origine vasculaire (6). La plupart (80%) des AVC sont d'origine ischémique.

Les moyens les plus efficaces pour diminuer le fardeau lié à l'AVC c'est en réduisant l'incidence de récurrence d'AVC. Par conséquent, reconnaître et traiter les facteurs de risque modifiables sont d'une importance particulière. Outre les facteurs de risque modifiables bien connus, tels que l'hypertension, le diabète sucré, les maladies cardiaques, tabagisme, la consommation excessive d'alcool, et l'hypercholestérolémie, une apnée du sommeil obstructive (SAOS) est en train de devenir un facteur de risque important (7). Le syndrome d'apnées du sommeil (SAS), et en particulier le syndrome d'apnées Obstrucitives du sommeil (SAOS), a récemment été identifié comme facteur de risque modifiable d'AVC (8).

La prévalence du (SAOS) chez patients victimes d'(AVCI) est élevée. Il existe un lien de cause à effet probable entre les deux pathologies (9)

DÉFINITION DU SAOS

Le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) se caractérise par un collapsus répété des voies aériennes supérieures responsable d'interruptions ou de diminutions du flux respiratoire pendant le sommeil

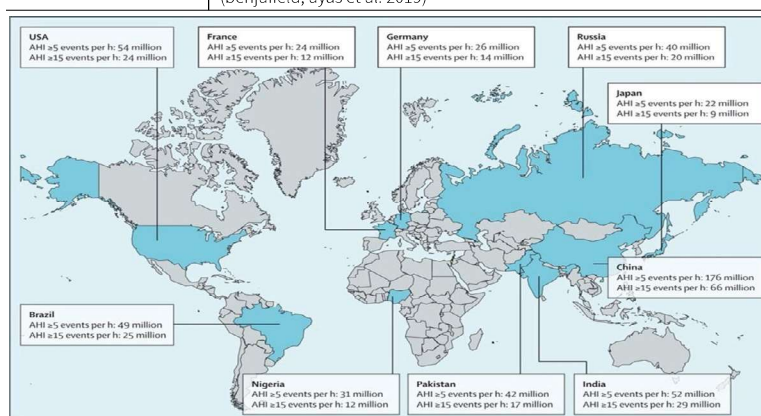
avec conservation des mouvements respiratoires thoraco-abdominaux (10), responsables de désaturations nocturnes itératives et de micro-éveils (11).

PRÉVALENCE DU SAOS DANS LA POPULATION GÉNÉRALE

Sa prévalence est estimée à environ 4 à 5% de la population adulte par les études épidémiologiques (12). La prévalence du SAHOS, dans la population générale de 30 à 60 ans, tous stades de sévérité confondus, varie de 4% à 8% chez les hommes et de 2% à 6% chez les femmes (13). On estime que le SAOS touche près d'un milliard d'adultes âgés de 30 à 69 ans dans le monde entier, ce qui en fait le trouble de ventilation lié au sommeil le plus courant (14). Le SAOS est actuellement considéré comme un problème de santé publique en raison de ses conséquences sociétales et économiques majeures : une journée excessive somnolence, accidents de la route, morbidité et mortalité cardiaques et cérébro-vasculaires, et répercussions cognitives ayant un impact sur la performance au travail et la productivité (15, 16).

FIGURE 1

Top ten countries with the highest estimated number of individuals with obstructive sleep apnoea based on the american academy of sleep medicine 2012 criteria (ahj=apnoea-hypopnoea index). (benjafield, ayas et al. 2019)



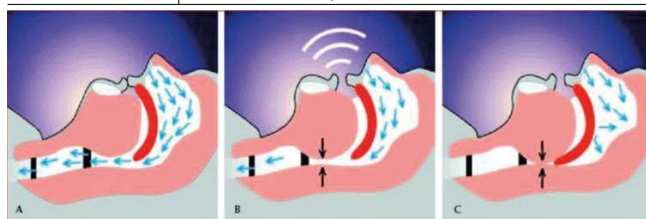
PHYSIOPATHOLOGIE DES APNÉES OBSTRUCTIVES

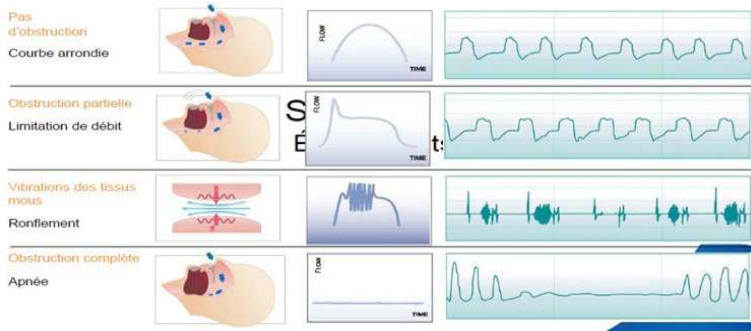
L'obstruction intermittente et répétée des VAS au cours du sommeil au niveau du pharynx est la résultante de plusieurs facteurs. Chacun de ses facteurs va entraîner une réduction du calibre anatomique des VAS (17, 18) :

- Anomalies anatomiques crâniocervicales constitutionnelles (macroglossie, rétrognathie) ;
 - Augmentation de la susceptibilité des VAS à être collabées (accumulation de graisse au niveau cervical, redistribution des oedèmes en décubitus dorsal).
- D'autres facteurs ont été également mis en évidence dans la physiopathologie du SAHOS, comme le sexe masculin, l'atteinte des muscles dilateurs des VAS (par atteintes directes ou par atteintes du centre de commande respiratoire) et les réductions de volumes pulmonaires (17, 18, 19)

FIGURE 2

Représentation schématique des phénomènes obstructifs des voies aériennes supérieures





FACTEURS FAVORISANT LA SURVENUE D'UN SAOS

L'obésité, les anomalies anatomiques oropharyngée ou craniofaciale, le sexe masculin et le tabac, l'âge, l'origine ethnique, la ménopause, la consommation d'alcool et de tabac, le périmètre cervical supérieur à 40 cm. sont les facteurs de risques principaux du SAHOS (20, 21, 22, 23, 24). Donc, il s'agit d'une pathologie d'origine multifactorielle pouvant survenir quel que soit l'âge, y compris chez l'enfant. Il existe de nombreux facteurs diminuant l'activité des muscles dilateurs des VAS comme l'alcool, les benzodiazépines, et les anesthésiants (22, 25).

Il existe une relation bien établie entre la sévérité du SAHOS et la position du corps pendant le sommeil (26). En effet, le décubitus dorsal est associé à une augmentation du collapsus des VAS et donc augmente la fréquence et la durée du SAHOS.

La prévalence de SAHOS positionnel est estimée à un tiers chez les patients de la population présentant un SAHOS sévère.

DIAGNOSTIC DU SAOS

Le SAOS est une pathologie chronique définie par l'association de critères cliniques (symptômes diurnes et/ou nocturnes) et de critères paracliniques (index d'apnées hypopnées supérieur ou égal à 5/heure à la polygraphie ou à la polysomnographie).

L'American Academy of Sleep Medicine (30) définit le SAHOS par la présence des critères A ou B et du critère C :

- A. Somnolence diurne excessive non expliquée par d'autres facteurs ;

- B. Deux au moins des critères suivants non expliqués par d'autres facteurs :

- Ronflements sévères et quotidiens,
- Sensations d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil,
- Sommeil non réparateur,
- Fatigue diurne,
- Difficultés de concentration,
- Nycturie (plus d'une miction par nuit) ;

- C. Critère polysomnographique ou polygraphique : apnées + hypopnées ≥ 5 par heure de sommeil (index d'apnées hypopnées [IAH] ≥ 5).

Par ailleurs, l'International Classification of Sleep-Disorders (ICSD) a, dans sa troisième édition de 2014, redéfinit les critères diagnostiques du SAHOS.

Le diagnostic nécessite :

- Des symptômes (somnolence diurne, fatigue, insomnie, ronflement, troubles respiratoires nocturnes subjectifs ou apnée observée) ;

- Ou des troubles médicaux ou psychiatriques associés (HTA, coronaropathie, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque congestive, AVC, diabète, dysfonctionnement cognitif ou trouble de l'humeur) ;

- Associés à cinq événements respiratoires obstructifs ou plus (apnées obstructives et mixtes, hypopnées ou éveils respiratoires liés à l'effort) par heure de sommeil pendant la polysomnographie. Par ailleurs, une fréquence d'événements respiratoires obstructifs de 15/h satisfait aux critères, même en l'absence de symptômes ou de troubles associés.

La Sévérité du SAOS :

La sévérité du SAHOS prend en compte deux composantes : l'IAH et l'importance de la somnolence diurne après exclusion d'une autre cause de somnolence.

L'IAH correspond au nombre d'apnées et d'hypopnées par heure de sommeil, et est classé en trois catégories :

- Léger : entre 5 et 15 événements par heure ;
- Modéré : entre 15 et 30 événements par heure ;
- Sévère : plus de 30 événements par heure.

Niveau de severte	Composante
	Index d'apnees hypopnees
Leger	entre 5 et 15 evenement par heur
Medoere	entre 15 et 30 evenement par heur
Severe	30 et plus evenement par heur

La somnolence diurne est également classée en trois catégories :

- **Légère** : somnolence indésirable ou épisodes de sommeil involontaire ayant peu de répercussion sur la vie socio-professionnelle et apparaissant pendant des activités nécessitant peu d'attention ;

- **Modérée** : somnolence indésirable ou épisodes de sommeil involontaire ayant une répercussion modérée sur la vie socio-professionnelle et apparaissant pendant des activités nécessitant plus d'attention (par exemple en réunion, etc.) ;

- **Sévère** : somnolence indésirable ou épisodes de sommeil involontaire perturbant de façon importante la vie socio-professionnelle et apparaissant lors d'activités de la vie quotidienne (par exemple lors de la conduite).

La somnolence diurne est appréciée **par l'échelle d'Epworth** qui permet d'obtenir le score d'Epworth (Epworth Scale Score, ESS). Le questionnaire de Berlin est long et de cotation complexe malgré une sensibilité et une valeur prédictive positive satisfaisante.

Aucun de ces tests de dépistage ne confirme avec certitude le diagnostic de SAOS, seule la polysomnographie voire la polygraphie ventilatoire.

MÉTHODES DIAGNOSTIQUES

L'évaluation clinique seule ne suffit pas à faire le diagnostic de SAOS. C'est l'association de plusieurs signes cliniques et symptômes qui améliorent la valeur prédictive positive d'un interrogatoire. La mise en évidence des anomalies respiratoires nocturnes est donc indispensable afin d'affirmer avec certitude le diagnostic.

LA POLYSOMNOGRAPHIE : LE GOLD STANDARD

Elle constitue l'examen de référence pour le diagnostic des apnées du sommeil. Elle permet de détecter les événements respiratoires, d'en préciser le mécanisme obstructif ou central et d'en évaluer les conséquences en termes d'oxygénation, de structure et de fragmentation du sommeil. Le nombre d'événements respiratoires de type apnées ou IAH y est rapporté à la durée réelle de sommeil. Cependant, il s'agit d'un examen coûteux et consommateur de temps. La polysomnographie permet de calculer un index correspondant au nombre d'apnées et d'hypopnées par heure de sommeil (index d'apnées-hypopnées [IAH]/h) et de préciser l'origine de l'apnée (obstructive, centrale ou mixte)



LA POLYGRAPHIE VENTILATOIRE

La polygraphie ventilatoire est un examen qui peut être réalisé en ambulatoire. Il s'agit d'un examen simplifié qui n'enregistre que les signaux respiratoires (les efforts respiratoires, les flux ventilatoires, la saturation en oxygène, les ronflements) et la position du patient

La polygraphie ventilatoire est moins précise que la polysomnographie, car elle nécessite un sommeil relativement continu et elle ne permet pas d'évaluer d'autres causes de somnolence excessive (mouvements périodiques des jambes, narcolepsie).

La mise en place en est plus facile, par conséquent, son accès plus rapide que la polysomnographie.

L'OXYMÉTRIE NOCTURNE :

Éventuellement couplée à un capteur de pression nasal présente plusieurs atouts. Permet de détecter l'hypoxémie intermittente, conséquence directe des apnées et hypopnées au cours du sommeil.



ÉPIDÉMIOLOGIE DU SAOS AU COURS DES AVC (SAHOS CHEZ LES VICTIMES D'AVC)

Si l'on restreint la population étudiée à celle présentant des antécédents cardiovasculaires, cette prévalence est bien plus importante. Elle est estimée à 30 % chez les patients insuffisants coronariens⁽⁵⁾, 34 % des patients diabétiques mal contrôlés⁽⁶⁾, 60 % chez les patients ayant fait un accident vasculaire cérébral, 80 % chez les patients présentant une HTA réfractaire^(8,9). La prévalence du SAHOS est 4 à 6 fois plus élevée chez les patients victimes d'AVC.

Dans une précédente étude, Kaneko et al. ont effectué un enregistrement du sommeil systématique chez les 61 patients admis en rééducation neurologique après un AVC. Le SAS a été défini par un IAH >10 et a été retrouvé chez 72% des patients (60% SAHOS, 12% SACS).

Sahlin et al. ont réalisé un suivi de 10 ans auprès de patients ayant fait un AVC. Ils ont montré que les patients avec SAHOS ont un risque accru de décès (HR = 1.76 ; p = 0.03). En revanche, il n'a pas été montré que le SACS majorait la mortalité post-AVC (HR = 0.07 ; p = 0.80).

Plus récemment, dans l'étude de Menon et al. le SAHOS était présent chez environ 60% des patients ayant été victimes d'un AVC ischémique dont 25% présentaient un SAHOS sévère.

Parra et al. ont montré que la prévalence du SAS serait de 71% dans les AVC et que les apnées obstructives seraient un facteur de risque d'AVC alors que celles d'origine centrale pourraient en être une conséquence. Plus récemment, Munoz et al. ont montré qu'un SAOS sévère (IAH ≥ 30) est un facteur de risque indépendant d'AVC chez les sujets âgés.

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES AU COURS DES AVC

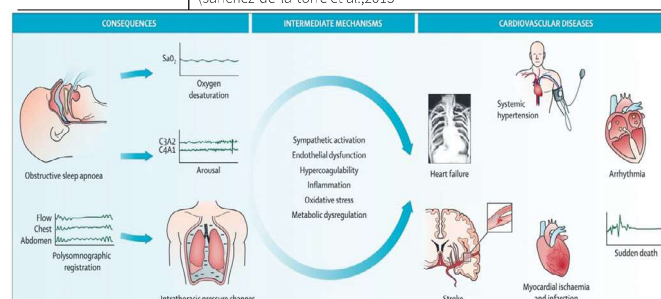
Il existe un lien de cause à effet probable entre SAOS et AVC, avec des mécanismes pluriels associant trouble de l'hémodynamique cérébrale, hypertension artérielle, trouble de conduction cardiaque, l'athérosclérose et une augmentation de l'activation plaquettaire. Les victimes d'accidents vasculaires cérébraux souffrant également de SAOS, ont plus de risques de décéder dans les suites de leur attaque. Outre les variations nocturnes de pression artérielle systémique, les apnées engendrent des fluctuations de la pression intracrânienne et du débit sanguin cérébral. L'élévation du fibrinogène plasmatique

chez les patients présentant un AVC est corrélée à la gravité du SAOS.

L'inflammation et l'hyperactivité sympathique peuvent entraîner une athérosclérose précoce (comme en témoigne une augmentation d'épaisseur intima-média carotidienne et plaques carotidiennes) et rigidité artérielle élevée. La rigidité artérielle est un puissant prédicteur d'événements cardiovasculaires tardifs et est associée à un risque accru d'accident vasculaire cérébral. Cependant, une récente méta-analyse individuelle de patients a montré que la rigidité artérielle élevée.

FIGURE 3

Obstructive sleep apnea consequences and intermediate mechanisms that potentially contribute to risk of cardiovascular disease (Sanchez-de-la-torre et al., 2013)



SAHOS : CAUSE OU CONSÉQUENCE DE L'AVC ?

Les études cas-témoins sont des modèles d'étude efficaces pour évaluer la force de l'association. Plusieurs arguments suggèrent que le SAHOS préexiste à l'AVC et en est un facteur de risque :

- Fréquence SAHOS > SACS (51) ;
- Immédiatement après un AVC, le SACS peut être plus fréquent que le SAHOS (124) alors qu'en périodes subaiguë et chronique, le SAHOS prédomine ;
- La prévalence du SAS à 6 mois d'un AVC est toujours élevée, même si elle est moins importante qu'en phase aiguë, avec une diminution significative de l'IAH plus ou moins 11 à 16 plus ou moins 11 ; p < 0,001 ;
- Pas de différence significative de la fréquence de l'apnée du sommeil entre AVC du tronc cérébral ou un AVC hémisphérique (p = 0,449) ;
- Pas de différence significative de la fréquence de l'apnée du sommeil entre les différents types d'AVC (ischémique, hémorragique, AIT).

TRAITEMENT

Le traitement du SAOS doit s'inscrire dans une prise en charge pluridisciplinaire :

- Des mesures générales permettant de lutter contre les facteurs favorisants :

La modification des habitudes de vie, en réduisant l'apport calorique et en augmentant l'activité physique, sont les fondements de la perte de poids. Une perte de poids de 5% à 10% entraîne une amélioration des comorbidités chez de nombreux patients obèses, notamment concernant le SAOS, le diabète de type 2 et l'insulino-résistance. Pour une amélioration clinique significative du SAHOS, la réduction pondérale doit être entre 7% et 11%. Une telle perte de poids pourrait constituer le seul et unique traitement d'un SAHOS léger.

L'étude Sleep AHEAD montre qu'une perte de 10 kg peut entraîner une réduction de l'IAH d'environ cinq événements par heure. La rémission du SAOS est possible et plus probable chez les patients qui perdent le plus de poids et dont le SAOS initial était plus léger. De façon concomitante, l'arrêt du tabac, de la consommation d'alcool et la non-utilisation de molécules myorelaxantes sont également conseillés.

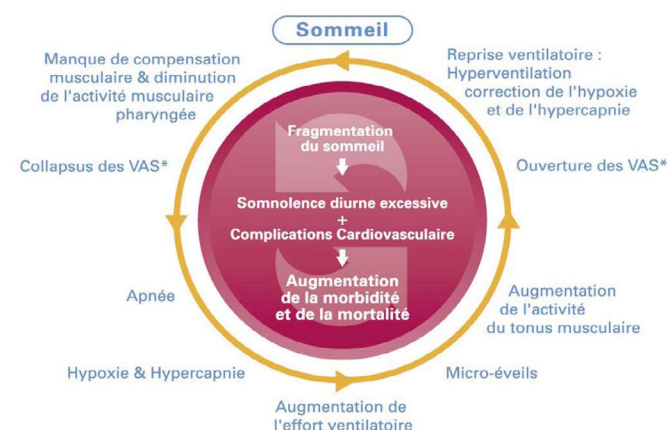
La thérapie positionnelle (toutes positions ou techniques contraignant le décubitus dorsal) a été évaluée dans la population générale atteinte de SAOS et s'est avérée avoir un effet bénéfique sur les SAOS légers et modérés et même sévères bien qu'elle ne soit pas aussi efficace que la PPC. Environ un tiers des SAHOS sévères sont des SAOS positionnels.

Traitements spécifiques pour lutter contre le collapsus des VAS

Les traitements par orthèse d'avancée mandibulaire (OAM) et chirurgie La pression positive continue (PPC) au masque nasal est le traitement de choix pour la prise en charge du SAHOS de l'adulte. Cela permet le maintien d'une pression intraluminaire continue et ainsi d'éviter l'obstruction des VAS.

Concernant le retentissement du SAHOS, l'efficacité de la PPC a été démontrée sur :

- La réduction de l'incidence des événements cardiovasculaires ;
- La diminution de la pression artérielle diurne et nocturne ;
- La diminution de la somnolence diurne excessive et l'amélioration du fonctionnement diurne ;



- L'amélioration de la qualité de vie ;
- L'amélioration du contrôle de la marche ;
- La diminution de l'accidentologie ;
- La normalisation du flux sanguin cérébral après 4 à 6 semaines d'utilisation. Le SAHOS non traité est associé à l'HTA, aux maladies cardiovasculaires, à l'AVC, au diabète et à la somnolence diurne.

La PPC est recommandée en première intention :

- Lorsque l'IAH est supérieur à 30 ;
- Lorsque l'IAH est compris entre 15 et 30 en présence d'au moins 10 micro-réveils par heure de sommeil, ou d'une maladie cardio-vasculaire associée (HTA résistante, fibrillation auriculaire récidivante, insuffisance ventriculaire gauche sévère ou maladie coronaire mal contrôlée, antécédent d'AVC). Traitement du SAHOS : effets sur l'AVC

Effet de la PPC

Le seul traitement reconnu comme efficace pour traiter le SAHOS chez les patients AVC est la PPC, avec une réduction de 80% du nombre d'événements respiratoires $p < 0.001$. L'application d'une PPC chez les patients souffrant de SAHOS pourrait ouvrir une opportunité pour augmenter le potentiel de récupération neurologique après un AVC.

Les bénéfices de la PPC ne sont pas encore très bien démontrés, notamment à cause de la faible compliance dans l'utilisation de la PPC chez les patients en post-AVC à domicile : Parmi les facteurs de non-compliance à la PPC chez les patients AVC, on trouve :

- L'inconfort lié au masque ;
 - La présence d'une aphasie ($p=0,012$) ;
 - Difficultés d'utilisation de la PPC par le patient et son entourage : liées à la paralysie faciale, à l'hémiplégie, - L'âge avancé ;
 - La négligence spatiale unilatérale, la dépression, les troubles cognitifs.
- l'utilisation précoce de la PPC semble accélérer la récupération neurologique et retarder l'apparition d'événements cardiovasculaires. Des résultats similaires sont retrouvés dans plusieurs études.

EFFET DE LA THÉRAPIE POSITIONNELLE

Etant donné la faible tolérance des patients AVC à la CPAP, la recherche sur le traitement positionnel des patients d'AVC atteints de SAOS semble justifiée. Le positionnement adéquat des patients pendant le sommeil pendant la phase aiguë de l'AVC peut réduire le nombre d'événements respiratoires obstructifs, quel que soit le type d'AVC. Lors de l'enregistrement du sommeil par polysomnographie, l'IAH diminuait de manière significative lorsque les patients passaient du décubitus dorsal au décubitus latéral, $p < 0,001$.

CONCLUSION

Le SAHOS est une pathologie fréquente chez les patients en AVC, il constitue un facteur de risque indépendant d'AVCI mais encore peu dépistée et mal connue. Sa recherche doit être systématique devant toute AVCI afin de prévenir les récurrences et Le traitement par PPC a démontré son impact sur la morbi-mortalité selon les données de la littérature.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Bonita R .Epidemiology of stroke. Lancet 1992;339:342-4
- (2) Murray C J, Lopez A D. Mortality by cause for eight region of the world: Global burden of disease study. Lancet 1997;349:1269-76
- (3) American Heart Association . 2000 Heart and stroke statistical Update.Dallas, Text: American Heart Association; 1999
- (4) Béjot Y, Touzé E, Jacquin A, Giroud M, Mas JL. Épidémiologie des accidents vasculaires cérébraux. Med Sci (Paris) 2009 ; 25 : 727-732
- (5) Aarnio K, Haapaniem E, Melkas S, Kaste M, Tatlisumak T, Putaala J. Long-term Mortality after first-ever and recurrent stroke in young adults. Stroke .2014[cite11sept 2017];45(9):2670, 2676.
- (6) Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: Results of a WHO collaborative study. Bull World Health Organ 1980;58:113-30.
- (7). Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke. Dirk M. Hermann, Claudio L. Bassetti . Neurology Oct 2009, 73 (16) 1313-1322; DOI:10.1212/WNL.0b013e3181bd137c
- (8)Johnson KG,Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients :a meta[analysis]. J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.15avr2010;6(2):131 7.
- (9). Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke. Dirk M. Hermann, Claudio L. Bassetti . Neurology Oct 2009, 73 (16) 1313-1322;
- (10)Théolade R, Seibert R, Goerlich E, Michel A, Grandjean P, Ruscher H, et al. Syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) et pathologies cardiovasculaires. Ann Cardiol Angéiol. 1995;44(9):507
- (11) Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. Lancet Lond Engl.2014;383:736-47.
- (12)Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165(9):1217-39.
- (13)Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep- disordered breathing among middle aged adults. N Engl J Med 1993;328:1230-5.
- (14). Hausdorff JM. Gait variability: methods, modeling and meaning. J Neuroeng Rehabil 2005;2:19.
- (15). Plummer P, Eskes G. Measuring treatment effects on dual-task performance: a framework for research and clinical practice. Front Hum Neurosci 2015;9:225.
- (16). Olaithe M, Bucks RS, Hillman DR, Eastwood PR. Cognitive deficits in obstructive sleep apnea: insights from a meta-review and comparison with deficits observed in COPD, insomnia, and sleep deprivation. Sleep Med Rev 2018;38:39-49.
- (17). Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. Lancet Lond Engl.2014;383:736-47.
- (18). Schwab R, Pasirstein M, Pierson R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 168:522-30. [PubMed: 12746251]
- (19.) Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal EMG in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanisms). J Clin Invest. 1992; 89:1571-79. [PubMed: 1569196]
- (20)Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165(9):1217-39.
- (21). Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. Lancet Lond Engl.2014;383:736-47.
- (22). Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, et al. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. Arch Intern Med. 2009; 169:1619-26. [PubMed: 19786682]
- (23). Schwab R, Pasirstein M, Pierson R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 168:522-30. [PubMed: 12746251]
- (24). Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. J Appl Physiol (1985) 2005;99(4):1592-9
- (25). Sebastian JC. Respiratory physiology and pulmonary complications in obesity. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013 ;27 :157-61 4
- (26). Brown D, Lisabeth L, Zupancic M, et al. High prevalence of supine sleep in ischemic stroke patients. Stroke 2008;39:2511-4.